

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/485, 9/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/20966 = 5,705,196 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. August 1995 (10.08.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/00031 (22) Internationales Anmeldedatum: 5. Januar 1995 (05.01.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 03 709.0 7. Februar 1994 (07.02.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Reckstrasse 17, D-56564 Neuwied (DE). OTTO, Karlheinz [DE/DE]; Vogelweidstrasse 13, D-83043 Bad Aibling (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR SYSTEMIC TRANSDERMAL ADMINISTRATION CONTAINING THE ACTIVE AGENT MORPHINE-6-GLUCURONIDE (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR SYSTEMISCHEN TRANSDERMALEN VERABREICHUNG MIT DEM WIRKSTOFF MORPHIN-6-GLUCURONID (57) Abstract <p>A pharmaceutical composition for systemic transdermal administration containing morphine-6-glucuronide or a pharmaceutically usable acid addition salt thereof as the active agent.</p> (57) Zusammenfassung <p>Pharmazeutische Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung, enthaltend als aktives Mittel Morphin-6- glucuronid oder ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz davon.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

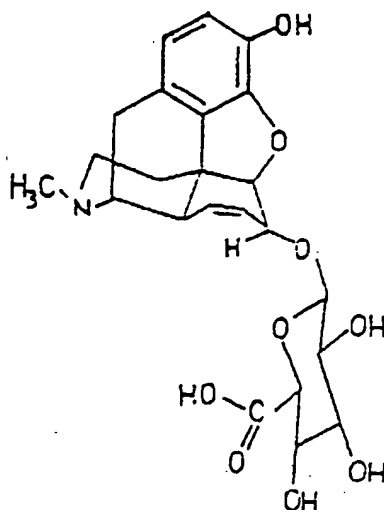
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Pharmazeutische Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung mit dem Wirkstoff Morphin-6-glucuronid

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft die systemische transdermale Gabe von Morphin-6-glucuronid.



Morphin-6-glucuronid (Glucuronsäure-6-(7,8-Didehydro-4,5 epoxy-17-methylmorphinan-3,6 diolyl) ester) ist in der Literatur als aktiver Metabolit von Morphin beschrieben, der wirksamer ist als Morphin selbst (Oguri, K., J. pharmal. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] 100, 117 (1980)). Die Synthese von Morphin-6-glucuronid sowie der pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze ist in WO-9305057 und WO-9303051 beschrieben.

- 2 -

Zur Behandlung von chronischen Schmerzen, z.B. bei Tumorpazienten, ist Morphin der Arzneistoff der Wahl, wobei die Verabreichung der relativ hohen Tagesdosen auf Schwierigkeiten stößt. Obwohl das Morphin-6-glucuronid eine höhere Wirksamkeit besitzt, steckt seine medizinische Anwendung noch in den Anfängen. Somit ist die Aufgabe der Erfindung, eine Möglichkeit zu finden, das Morphin-6-glucuronid in einfacher Weise und in der erforderlichen Dosis zur Applikation zu bringen.

Diese Aufgabe wird überraschenderweise dadurch gelöst, daß das Morphin-6-glucuronid oder seine Salze transdermal verabreicht werden. Diese Lösung ist umso erstaunlicher, da entgegen allen Erwartungen Morphin-6-glucuronid leichter durch Haut diffundiert als das kleinere Morphin.

Die erhöhte Hydrophilie und Polarität einer glucuronierten Verbindung gegenüber der Stammverbindung und die damit verbundene geringere Hautgängigkeit ließ dieses Ergebnis nicht erwarten.

Da Morphin-6-glucuronid ein aktiver Metabolit des Morphins ist, ist es toxikologisch wie dieses zu beurteilen. Hier liegt der Vorteil von Morphin-6-glucuronid im Vergleich zu anderen Opioiden, wie z.B. Fentanyl und seinen Derivaten.

Unter dem Begriff "pharmazeutische Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung" wird jede konventionelle flüssige, halbflüssige oder feste Zubereitung, z.B. Lösungen, Salben, Pasten, Gele, Tinkturen und andere, oder polymerhaltige Matrices verstanden.

Unter einem transdermalen therapeutischen System (TTS) soll nach Zaffaroni "eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder meh-

- 3 -

rere, in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt" (zitiert nach: Heilmann, Klaus: Therapeutische Systeme - Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung, 4. Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1984, S. 26), verstanden werden, wobei im vorliegenden Fall der Anwendungsort auf der Haut liegt.

Der Aufbau von transdermalen Systemen ist dem Fachmann bekannt. Schutzrechte, in denen der grundsätzliche Aufbau beschrieben wird, sind beispielsweise DE 33 15 272, DE 38 43 239 und US 3,598,122.

Wird ein transdermales therapeutisches System auf die Haut eines Patienten appliziert, so soll der Arzneistoff abgegeben werden, um beim Patienten topisch oder systemisch wirksam zu werden. Arzneiformen dieser Art werden bereits therapeutisch genutzt. Das besonders bevorzugte transdermale System in Pflasterform besteht aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer haftklebenden Reservoirschicht und gegebenenfalls einer wieder ablösbaren Schutzschicht.

Dabei kann die wirkstoffundurchlässige Rückschicht aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen. Substanzen, die zu ihrer Herstellung verwendet werden können, sind Polymerfolien oder Metallfolien, wie Aluminiumfolie, die allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, angewandt werden. Es können auch textile Flächengebilde verwendet werden, wenn die Bestandteile des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit durch sie nicht hindurchtreten können. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht ein Verbundstoff aus einem mit Aluminium bedampften Folie.

Die Reservoirschicht enthält eine Polymermatrix und den Wirkstoff, wobei die Polymermatrix die Eigenschaft besitzt, den Zusammenhalt des Systems zu gewährleisten. Sie besteht aus einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Die Auswahl des Grundpolymers richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs. Beispielhafte Polymere sind Kautschuk, kautschukähnliche, synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymere. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden, physiologisch unbedenklich sind und Morphin-6-glucuronid nicht zersetzen. Besonders bevorzugt sind solche, die als Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen oder Polymeren aus Acrylat- und/oder Methacrylat bestehen. Von den Blockpolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen werden ganz besonders lineare Styrol-Isopren-Blockcopolymere eingesetzt.

Als Polymere auf Acrylat-Basis werden Acrylatcopolymere aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit bzw. ohne Chelatester bevorzugt. Als Methacrylate werden Copolymere auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylaten und neutralen Methacrylsäureestern bevorzugt.

Die Art der möglichen Zusätze hängt vom eingesetzten Polymer und dem Wirkstoff ab: Nach ihrer Funktion lassen sie sich einteilen in Weichmacher, Klebrigmacher, Stabilisatoren, Trägerstoffe, diffusions- und penetrationsregulierende Zusätze oder Füllstoffe. Die hierfür in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt. Die Reservoirschicht besitzt eine solche Eigenklebrigkeit, daß ein dauernder Kontakt zur Haut sichergestellt ist. Besonders bevorzugte Klebrigmacher sind Ester von Kolophonium. Als Ester von hydriertem Kolophonium werden vorzugsweise insbesondere dessen Methyl- und Glycerin-

ester verwendet.

Beispiele für geeignete Weichmacher sind Diester von Dicarbonsäure, z.B. Di-n-butyladipat, sowie Triglyceride, insbesondere mittelkettige Triglyceride der Capryl/Caprinsäure des Kokosöls sind zu nennen. Weiter Beispiele für einen geeigneten Weichmacher sind Isopropylmyristat, Dioctylcyclohexan u.a.

Die ablösbare Schutzschicht, die mit der Reservoirschicht in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, besteht beispielsweise aus denselben Materialien, wie sie zur Herstellung der Rückschicht benutzt werden, vorausgesetzt, daß sie ablösbar gemacht werden, wie z.B. durch eine Siliconbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z.B. Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u.ä. Wird das erfindungsgemäße Laminat vor Aufbringen der Schutzschicht in therapiegerechte Formate (Pflaster) aufgeteilt, so können die dann aufzubringenden Schutzschichtformate ein überstehendes Ende aufweisen, mit dessen Hilfe sie leichter von dem Pflaster abgezogen werden können.

Das erfindungsgemäße transdermale System wird hergestellt, indem der Wirkstoff zusammen mit den Bestandteilen der haftklebenden Reservoirschicht gegebenenfalls in Lösung homogen vermischt und auf die wirkstoffundurchlässige Rückschicht aufgestrichen wird, worauf gegebenenfalls das Lösemittel oder die Lösemittel entfernt wird/werden. Anschließend wird die Klebeschicht mit einer entsprechenden Schutzschicht versehen.

Ein bevorzugtes Säureadditionssalz ist das Hydrochlorid. Morphin-6-glucuronid und seine Salze werden demnach zur Herstellung eines Mittels zur systemischen transdermalen

- 6 -

Verabreichung zur Behandlung von starken Schmerzen verwendet.

Die Erfindung wird durch folgendes Beispiel erläutert:

Beispiel:

20 g n-Heptan und 80 g Methylethylketon werden gemischt. In 90 g dieser Mischung löst man 7,2 g Morphin-6-glucuronid. Nach vollständiger Auflösung des Wirkstoffes gibt man portionsweise 40 g eines linearen Styrol-Isopren-Styrol-Blockpolymers, sowie 5,6 g Triglyceride der Capryl/Caprinsäuren des Kokosöls ("Mittelkettige Triglyceride", DAB 10) zu. Unter Lichtausschluß rührt man bei Raumtemperatur 8 Stunden lang bis zur vollständigen Auflösung und streicht die erhaltene Lösung mit einer 250 µm Rakel auf eine aluminisierte und silikonisierte Polyethylen-Folie.

Nachdem das Lösemittel durch 25-minütiges Trocknen bei 50°C entfernt wurde, deckt man den Klebefilm mit einer Polyester-Folie 15 µm ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine Fläche von 16 cm² aus und entfernt die Ränder durch Abgittern.

Die Stabilität des Wirkstoffes im System wurde durch Gehaltsbestimmung direkt nach der Fertigung bzw. nach dreimonatiger Lagerung aufgezeigt. Dabei konnten weder die aus der Literatur bekannten Abbauprodukte Morphinbase und Glucuronsäure noch andere bisher nicht beschriebene detektiert werden. Dazu wurde folgende Methode angewandt:

Probenvorbereitung:

Ein Pflaster mit Abdeckfolie wird mittels Schere geviertelt, die Abdeckfolie entfernt und zusammen mit den Pfla-

- 7 -

sterteilen in einem verschließbaren, lichtgeschützten Glasgefäß mit 50,0 ml Tetrahydrofuren (p.a.) mindestens 2 Stunden geschüttelt. 10 min ultrabeschallt und anschließend zentrifugiert. Verdünnung für HPLC mit Methanol und nochmalige Zentrifugation.

Anschließend wird der Gehalt des Morphin-6-glucuronids im Zentrifugat per HPLC bestimmt.

Für die Stabilität des Wirkstoffes ist entscheidend, daß die eingesetzten Polymere, Harze und Weichmacher weder freie Hydroxylgruppen noch Polyethoxygruppen enthalten, da der Anteil an Wirkstoff, der gelöst vorliegt, sonst der Hydrolyse unterliegen würde. Daher wurden Harze und Weichmacher der Verbindungsklasse Ester gewählt.

Für die Stabilität des Wirkstoffes ist auch die Wahl des Lösemittels bzw. des Lösemittelgemisches entscheidend, wenn dieses vor der Trocknung über Stunden auf den Wirkstoff einwirkt. Der Anteil des zur Unterdrückung der Blasenbildung gegebenenfalls erforderlichen höher siedenden Lösemittels muß gering sein. Dies wird in dem vorliegenden Beispiel dadurch erreicht, daß eine Mischung aus Butanon und n-Heptan gewählt wurde, die ein azeotropes Gemisch (Verhältnis Butanon: n-Heptan 70 : 30, Siedepunkt 77°C; Siedepunkt Butanon: 79,6 °C; Siedepunkt n-Heptan: 98,5 °C) bilden. Dadurch kann trotz schonender Trocknung eine maximale Restfeuchte kleiner als 0,4% erreicht werden.

Mit dem Rezepturbeispiel wurde in-vitro ein Permeationsexperiment durchgeführt. Hierzu wurde ein dem Fachmann bekannter in-vitro-Standard-Test benutzt. Als Hautmodell diente excidierte Mäusehaut, als Akzeptormedium physiologische Kochsalzlösung und als Apparatur die Diffusionszelle nach Franz (Franz, T.J., J. Invest. Dermatol. 64, 194-195,

- 8 -

(1975)). Die Formulierung wurde auf die eine Seite von intakter Haut aufgebracht, während die andere in Kontakt mit physiologischer Kochsalzlösung steht. Die Gehaltsbestimmung im Akzeptormedium erfolgt per HPLC. Es wurde ein Flux von $2,871 \text{ mg}/2,54 \text{ cm}^2 \times 24 \text{ h}$ erzielt, der bei Morphin aus einem analogen System bei $1,886 \text{ mg}/2,54 \text{ cm}^2 \times 24 \text{ h}$ liegt.

Excidierte Mäusehaut ist dem Fachmann als Modell für in-vitro-Tests bekannt. Durch den hohen erzielten Wert ist davon auszugehen, daß Morphin-6-glucuronid auch in-vitro leichter durch die menschliche Haut diffundiert als Morphin, mit dem solcher Flux nicht erreicht wird.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung, enthaltend als aktives Mittel Morphin-6-glucuronid oder ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz davon.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein transdermales therapeutisches System ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das aktive Mittel das Hydrochlorid ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 in Form eines Pflasters.
5. Verwendung von Morphin-6-glucuronid oder eines seiner pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze zur Herstellung eines Mittels zur systemischen transdermalen Verabreichung.
6. Verwendung von Morphin-6-glucuronid zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung starker Schmerzen.
7. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung starker Schmerzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/00031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/485 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. PHARMACOL. EXP. THER., vol.262, no.1, 1992 pages 25 - 31 B. FRANCES 'Further evidence that morphine-6- -glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine.'	6
Y	see the whole document ---	1-7
X	WO,A,93 15737 (DANBIOSYST UK LTD) 19 August 1993	6
Y	see claims ---	1-7
E	WO,A,95 05831 (EUROCELTIQUE S.A) 2 March 1995 see the whole document ---	6
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 1995

Date of mailing of the international search report

21.06.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/00031

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,88 01497 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 10 March 1988 see page 23; claims ---	1-7
Y	WO,A,92 08459 (KABI PHARMACIA AB) 29 May 1992 see claims -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/00031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9315737	19-08-93	AU-B- 3458093	03-09-93
		EP-A- 0625044	23-11-94
		GB-A- 2277682	09-11-94
		JP-T- 7503481	13-04-95
		NO-A- 942787	27-07-94
WO-A-9505831	02-03-95	GB-A- 2282758	19-04-95
WO-A-8801497	10-03-88	US-A- 4806341	21-02-89
		AT-T- 119380	15-03-95
		AU-B- 628284	17-09-92
		AU-A- 7915087	24-03-88
		DE-D- 3751140	13-04-95
		EP-A- 0290482	17-11-88
		JP-T- 2500741	15-03-90
WO-A-9208459	29-05-92	AU-B- 655612	05-01-95
		AU-A- 8938191	11-06-92
		CA-A- 2095223	17-05-92
		EP-A- 0557385	01-09-93
		FI-A- 932212	14-05-93
		JP-T- 6502422	17-03-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00031

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/485 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	J. PHARMACOL. EXP. THER., Bd.262, Nr.1, 1992 Seiten 25 - 31 B. FRANCES 'Further evidence that morphine-6- β -glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine.'	6
Y	siehe das ganze Dokument	1-7
X	WO,A,93 15737 (DANBIOSYST UK LTD) 19. August 1993	6
Y	siehe Ansprüche	1-7
E	WO,A,95 05831 (EUROCELTIQUE S.A) 2. März 1995 siehe das ganze Dokument	6
	--- -/- ---	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Juni 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27.06.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Orviz Diaz, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/00031

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,88 01497 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 10. März 1988 siehe Seite 23; Ansprüche ---	1-7
Y	WO,A,92 08459 (KABI PHARMACIA AB) 29. Mai 1992 siehe Ansprüche -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/00031

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9315737	19-08-93	AU-B-	3458093	03-09-93
		EP-A-	0625044	23-11-94
		GB-A-	2277682	09-11-94
		JP-T-	7503481	13-04-95
		NO-A-	942787	27-07-94
WO-A-9505831	02-03-95	GB-A-	2282758	19-04-95
WO-A-8801497	10-03-88	US-A-	4806341	21-02-89
		AT-T-	119380	15-03-95
		AU-B-	628284	17-09-92
		AU-A-	7915087	24-03-88
		DE-D-	3751140	13-04-95
		EP-A-	0290482	17-11-88
		JP-T-	2500741	15-03-90
WO-A-9208459	29-05-92	AU-B-	655612	05-01-95
		AU-A-	8938191	11-06-92
		CA-A-	2095223	17-05-92
		EP-A-	0557385	01-09-93
		FI-A-	932212	14-05-93
		JP-T-	6502422	17-03-94